Aus dem physiologisch-chemischen Institut (Vorsteher: Prof. Dr. K. Spiro) und dem Frauenspital (Vorsteher: Prof. Dr. A. Labhardt) der Universität Basel

MENOTOXIN ODER MENSTRUATIONSZUSTAND?

Von

ALFRED GENGENBACH

prakt. Arzt aus Basel

Inaugural-Dissertation zur Erlangung
der Doktorwürde der hohen medizinischen Fakultät
der Universität Basel

Mit 8 Kurven

Stuttgart
Druck der Union Deutsche Verlagsgesellschaft
1925

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag
von Herrn Prof. Dr. A. Labhardt

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus „Zeitschrift für Geburtshülfe und Gynäkologie".
LXXXIX. Bd.

Meinem Vater in herzlichster Dankbarkeit gewidmet

Das Geschlechtsleben und der Geschlechtstrieb der Menschen enthält soviel Unbekanntes und Geheimnisvolles, daß seit Urzeiten die Phantasie des Volkes nicht aufgehört hat, sich damit zu beschäftigen. Uralte Mysterien geben davon Kunde und in vielen, durch die Jahrhunderte geheiligten Gebräuchen steckt noch verborgen jenes naive Staunen vor diesem scheinbar unerforschlichen Wunder. Es ist natürlich, daß auch die Menstruation als gewissermaßen erster Akt

des Geschlechtslebens, wo mit den somatischen Veränderungen auch psychische Hand in Hand gehen, in diese Mysterien hineingezogen worden ist, und daß sich allerhand Glaube und Aberglaube daran seit urvordenklicher Zeit knüpft. Religiöse Gebräuche bei alten Völkern berichten von sonderbaren Vorschriften, die nicht nur auf hygienischen Gesichtspunkten beruhen, sondern auch ganz merkwürdige Traditionen geblieben sind. (Allgemeine Literatur bei Havelock Ellis, Geschlechtstrieb und Schamgefühl, 2. Aufl., Würzburg 1901; speziell für die vorliegende Frage bei Ploß Bartels, Das Weib, 10. Aufl., Leipzig 1913.) Die moderne biologische Forschung hat sich all den wunderbaren Überlieferungen gegenüber ablehnend verhalten, aus dem guten Grunde, weil es an einwandfreien Beobachtungen und jederzeit im Versuch reproduzierbaren Tatsachen fehlt, die uns zeigen könnten, daß während der Menstruation auch ein Einfluß von der menstruierenden Person auf die Umwelt statthat. So einfach und wahrscheinlich es uns jetzt erscheint, daß die während der Menses im Genitale sich abspielenden Prozesse durch Hormone auf den gesamten Organismus der menstruierenden Person selbst Einfluß haben, so wenig besitzen wir bisher irgendwelche Unterlagen, die einen Einfluß nach außen hin einwandfrei darlegen könnten. Unmöglich freilich erscheint uns heute, wo wir ganz merkwürdige Strahlenwirkungen usw. kennen, etwas derartiges nicht, und deshalb verdient jede gewissenhafte Untersuchung, die von einwandfreier Seite in klar exakt übersehbarer Form geschieht, ernsteste Beobachtung. Über einen derartigen Einfluß der Menstruation sind in den letzten Jahren zwei prinzipiell wichtige Arbeiten erschienen, mit deren Nachuntersuchung Herr Professor Labhardt mich beauftragt hat, und die ich dann, teils im Frauenspital, teils in der physiologisch-chemischen Anstalt der Universität Basel vorgenommen habe.

B. Schick in Wien hat im Jahre 1919 eine Frau beobachten können, bei der er mit Sicherheit feststellen konnte, daß Blumen, die ihr gereicht wurden, speziell Anemonen, auffallend rasch welkten und verdorrten. Durch Versuche an Kontrollpersonen und vor allem durch Wiederholung des Versuchs bei Eintritt der nächsten Menses überzeugte er sich von der Richtigkeit seiner Beobachtungen, speziell auch, daß Blumen, die in einer mit Gummihandschuhen versehenen Hand gehalten wurden, oder die nur angehaucht wurden, keine Schädigung zeigten. Er sah auch einen Einfluß bei der Kuchenbereitung, und auf Hefepilze im Gärungskölbchen, dabei allerdings wechselnd, entweder Hemmung oder Beschleunigung. Vor allen Dingen aber gelang ihm noch der Nachweis, daß die wirksame Substanz, die er auf einen Vorschlag von Groër als Menotoxin bezeichnete, sich zwar im Schweiß und im Blut nachweisen ließ, nicht aber im Speichel. Schick schließt seinen Bericht, indem er seiner Freude darüber Ausdruck gibt, daß der Glaube an ein Menstrualgift nicht ausgerottet ist: „Wir sollen dem Volke dankbar sein, daß es an solchen, durch mündliche Überlieferungen fortlebenden Tatsachen zähe festhält."

Der Befund von Schick ist nicht unwidersprochen geblieben, so z. B. gelang es H. Sänger nicht, die Befunde Schicks zu wiederholen, während anderseits M. Frank die Annahme ausgesprochen hat, daß das Menotoxin von Schick sich auch in der Milch menstruierender Frauen befinde, da in ihr frisch geschnittene Blumen rasch welken.

Es war daher als ein großer Fortschritt zu bezeichnen, als E. Sieburg und W. Patzschke in Hamburg die Beobachtung von Schick aufnahmen und mit den Hilfsmitteln der modernen physiologisch-chemischen Methodik eine genauere Charakterisierung des Giftes zu erreichen suchten. Sie sahen nach Applikation des Hautsekretes Menstruierender auf den überlebenden Kaninchendünndarm eine ausgesprochene Tonussteigerung, die längere Zeit bestehen blieb. Ebenso sahen sie am Froschherzen Verringerung der Pulsfrequenz mit kurzdauerndem Ventrikelstillstand, der durch Atropin prompt beseitigt werden kann. Diese Ergebnisse weisen auf ein parasympathisch-erregendes Gift hin (Muskaringruppe), lassen also zunächst an das Cholin denken. Dieses (nähere Literatur bei M. Guggenheim, Die biogenen Amine, 2. Aufl.), das Trimethyloxäthylammoniumhydrat, $(CH_3)_3 \cdot N < {}^{OH}_{C_2H_4} OH$, ist bekanntlich nicht nur ein Bestandteil des Cholesterins, sondern findet sich auch als solches in vielen Organen (Nebennierenrinde) und spielt als Regulator des Blutdrucks und der Darmbewegungen, als Antagonist des Adrenalins usw. im Stoffwechsel eine wichtige Rolle. Zu seinem Nachweis benutzten die Hamburger Forscher dann weiter die von M. Guggenheim und W. Löffler ausgearbeitete Methode, die auf der Umwandlung des Cholins durch Azetylierung in das Azetylcholin beruht, das noch in einer Grenzkonzentration von 1 : 1 Milliarde nachweisbar ist. Auf diesem Wege gelang es dann Sieburg und Patzschke, zu zeigen, daß der Cholingehalt des Blutserums während der Menstruation auf das 2—15fache (normal 0,5—8 mg im Liter), im Durchschnitt auf das 8,6fache erhöht ist, während der Cholingehalt des Schweißes Menstruierender das 80—100fache der Norm beträgt. Sie stellten ihre Untersuchungen an 8 nichtmenstruierenden und 18 menstruierenden Frauen an. Auffallenderweise fand Schick kein Menotoxin im Speichel, der doch sicher cholinhaltig ist. Außerdem fand er das Serum (im Gegensatz zu den Erythrozyten) nur wenig giftig, während doch Sieburg und Patzschke alle Versuche an Serum ausführten. Daß die beiden Verfasser nach einmaliger Cholinzufuhr eine Vermehrung der Blutlipoide, speziell der Petrolätherfraktion, in 50% der Fälle auch eine Gerinnungsverzögerung fanden, in 20 % zunächst auch eine Gerinnungsbeschleunigung, sei nur nebenher erwähnt, im Anschluß an die Beobachtung von Labhardt und Hüssy, die im Prämenstruum und einigemal auch während der ersten Tage der Menstruation eine gefäßverengernde Wirkung des Blutserums feststellen konnten.

Da bekanntlich das Cholin seinerzeit als ein stark wirksames Abortivmittel von Higyrel und Pagenstecher benutzt worden ist, wird die Auffassung nahegelegt, in der Menstruation mit ihrer vermehrten Cholinzirkulation einen Destruktionsvorgang zu sehen. Wenn man die beiden Befunde, den von Schick einerseits und den von Sieburg und Patzschke nebeneinander hält, so fällt sofort auf, daß die Hamburger Forscher die von ihnen gefundene Cholinvermehrung des Schweißes als eine regelmäßige Erscheinung nachweisen können, während die Beobachtung von Schick, wie aus dessen Darlegung hervorgeht, von diesem selbst als ein seltener Befund hervorgehoben wird.

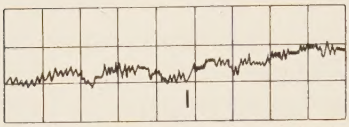
Ich habe es daher als meine Aufgabe angesehen, da ja prinzipiell an der Richtigkeit der beiden Beobachtungsreihen nicht zu zweifeln ist, festzustellen, inwieweit wir berechtigt und imstande sind, eine Brücke zwischen den klinischen und den physiologisch-chemischen Beobachtungen zu schlagen. Dies umso mehr, weil weder die allgemeine Wirkung des vielstudierten Cholins so spezifisch und charakteristisch ist, daß man berechtigt wäre, in ihm „das" Menstruationsgift zu sehen, noch gerade die von Schick so ausführlich geschilderte Wirkung des Menstruationsgiftes auf die Blumen dem Cholin ohne weiteres zugeschrieben werden kann. Versuche von Sieburg und Patzschke nach dieser Richtung hin haben eigentlich ein negatives Ergebnis geliefert, und a priori muß man deswegen besonders Bedenken haben, weil das Cholin ein ausgesprochen nichtflüchtiger Stoff ist und die im Volksglauben fortwirkende Fernwirkung eines Menstruationsgiftes eine wesentliche Flüchtigkeit des angenommenen Körpers voraussetzt.

Ich betrachtete es daher als meine Aufgabe, quantitativ physiologisch-chemische Bestimmungen von Cholin in Blut und Schweiß zu kombinieren, mit sorgfältiger Beobachtung der menstruierenden Frauen darauf, ob an ihnen irgendwelche Erscheinungen für das Vorhandensein eines Menotoxins sich erkennen ließen. So leicht der chemische Nachweis des Cholins gelingt, auf Grund der zahlreichen, mit den Alkaloidreagentien erzielbaren Niederschläge (für die Einzelheiten verweise ich auf die ausgezeichnete, jetzt in zweiter Auflage vorliegende Monographie über die biogenen Amine von M. Guggenheim, dem ich auch an dieser Stelle herzlichen Dank sagen möchte, sowohl für die Überlassung von Präparaten, von Cholin und von Azetylcholin, wie für manchen freundlich erteilten Ratschlag), so schwer ist es doch, das Cholin einwandfrei zu isolieren und zur quantitativen Bestimmung zu bringen. Die früher hauptsächlich angewandte Methode mit Hilfe des platinchlorwasserstoffsauren Salzes kann nicht als fehlerfrei bezeichnet werden. Jedenfalls einfacher, empfindlicher und zumal, wenn es sich um kompliziert zusammengesetzte Flüssigkeiten wie Blut und Schweiß handelt, charakteristischer ist der biologische Nachweis; besonders auch, nachdem einerseits Reid Hunt, anderseits Guggenheim und Löffler gezeigt haben, daß die Wirksamkeit des Cholins in

überaus charakteristischer Weise durch die Azetylierung um das Vieltausendfache vergrößert wird. H u n t verwendet dann als Testobjekt das Froschherz, die beiden Basler Forscher den überlebenden Meerschweinchendarm.

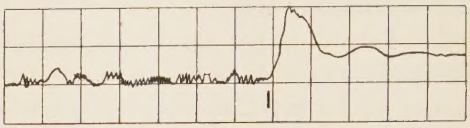
Ich gebe beifolgend einige von mir nach den Angaben der genannten Forscher gewonnene Kurven, die zeigen, wie Cholin und Azetylcholin in rein wässeriger Lösung auf Froschherz und überlebenden Meerschweinchendarm wirken, und wie durch die Azetylierung die wirksame Grenzkonzentration des Cholins um das etwa 100 000fache gesteigert wird. Wir fanden, in Überein-

Kurve 1.



Wirkung von 0,001 g Cholin auf den in 100 ccm Ringer-Lösung suspendierten Meerschweinchendarm. 1 : 100 000.

Kurve 2.



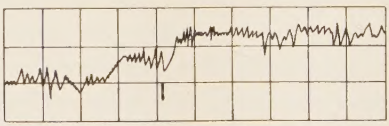
Wirkung von 0,01 g Cholin auf den in 100 ccm Ringer-Lösung suspendierten Meerschweinchendarm. 1 : 10 000.

stimmung mit G u g g e n h e i m, die Grenzkonzentration der Cholinwirkung am Meerschweinchendarm bei einer Verdünnung von 1 : 100 000 andeutungsweise, deutlich dagegen bei einer Verdünnung von 1 : 10 000 (Kurve 1 u. 2).

Ich habe dann diese Versuche an Schweiß und Serum fortgesetzt und mich davon überzeugt, daß man zu Serum zugesetztes Cholin nicht nur qualitativ wieder nachweisen, sondern auch wieder durch Festlegung der Grenzkonzentration die zugesetzten Mengen gut bestimmen kann.

Technisch bin ich in der Art vorgegangen, daß ich einen alkoholischen Extrakt aus dem Serum bereitete und durch mehrfaches Wiederauflösen in

Kurve 3.



Wirkung von 0,000 0001 g Azetylcholin auf den in 100 ccm Ringer-Lösung suspendierten Meerschweinchendarm. 1 : 1 Milliarde.

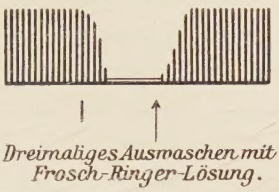
Alkohol, Filtrieren und Eindampfen reinigte, und den Rückstand dann azetylierte. Von den beiden für die Azetylierung zur Verfügung stehenden Methoden, entweder mit Azetylchlorid oder mit Essigsäureanhydrid, hat sich mir die letztere als die bequemere erwiesen, weshalb ich sie später dauernd verwendet habe. Die biologische Prüfung zeigte auch, daß sie der anderen, mit Azetylchlorid, nicht unterlegen ist, wovon ich mich durch Grenzkonzentrationsbestimmung überzeugte. Hierbei, und grundsätzlich bei allen folgenden Untersuchungen habe ich stets beide biologischen Verfahrungsweisen (Froschherz und überlebenden Meerschweinchendarm) nebeneinander verwendet, und damit die Zahlen kontrolliert. Die Versuche an Patientinnen wurden in der Art vorgenommen, daß möglichst an denselben Frauen Schweiß vor und während der

Menstruation gewonnen wurde, und ganz in Übereinstimmung mit Sieburg und Patzschke habe ich mich mit dem Schweiß der Unterbauchgegend begnügt, nachdem ich an Versuchen die gleiche Wirkung des Hand-, Achsel- und Unterbauchgegendschweißes ausprobiert hatte. Bezüglich der Gewinnung des Schweißes folgte ich den üblichen Methoden (Reinigung der Haut mit

Kurve 4.

Wirkung von 0,001 g Cholin aufs Froschherz.

Kurve 5.

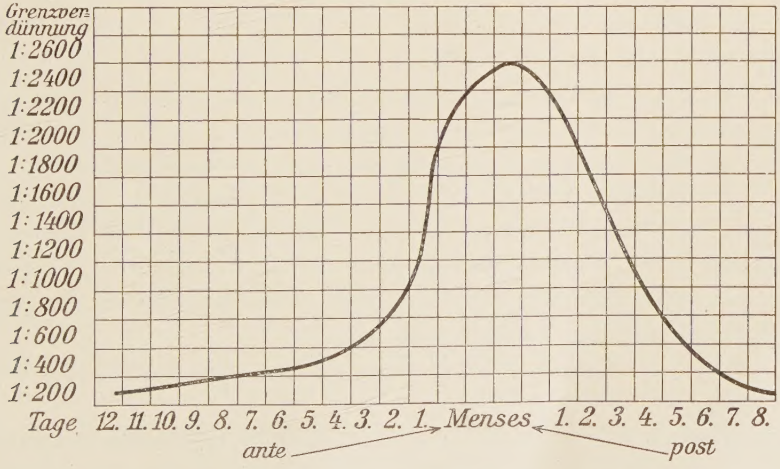


Wirkung von 0,000 000 1 g Azetylcholin aufs Froschherz.

warmem Wasser und Seife, und Alkohol, Aufsaugen des während 30 Minuten im elektrischen Schwitzkasten abgesonderten Schweißes in sterilen, gewogenen Tupfern), wie sie auch Sieburg und Patzschke angewandt haben. Die folgenden Protokolle enthalten die Resultate meiner Untersuchungen:

Im ganzen wurde der Schweiß von sieben Patientinnen längere Zeit vor der Menstruation und während derselben auf Cholin untersucht. Die Unter-

Kurve 6.



suchungen ergaben ohne Ausnahme eine starke Zunahme des Cholins kurz vor und besonders während der Menses, die schon am ersten Tage nach der Periode wieder gegen die Norm abfiel. Die Schwankungen des Cholingehalts waren ganz beträchtliche. So zeigte eine Patientin im Intermenstruum schädigende Wirkung des azetylierten Schweißes aufs Froschherz (Resp. Tonussteigerung und Vermehrung der rhythmischen Bewegungen am überlebenden Meerschweinchendarm) bei der Grenzverdünnung 1 : 50, während der Periode aber

1 : 2000. Diese Zahlen stehen als Minimum den maximalen einer zweiten Patientin gegenüber, welche im Intermenstruum 1 : 200 und während der Menses 1 : 30 000 Grenzverdünnung das Eskulatenherz schädigte. Die Frauen, deren Krankengeschichten ich hier weglasse, waren sämtlich wegen eines Tumor tubo-ovarialis simplex oder duplex (teils durch Operation, teils durch konservative Behandlung geheilt) als Rekonvaleszenten im Spital. Ich lasse sie hier folgen, mit Angabe der Diagnose, der Therapie und der Grenzkonzentration des azetylierten Schweißes aufs Froschherz im Intermenstruum und während der Menses.

	Alter	Diagnose	Therapie	Intermenstruum	Menses	Steigerung
1. Pat. Chr. H.	24 Jahre	Salping.	konservativ	1 : 50	1 : 2000	40
2. Pat. P. Sch.	24 Jahre	Salpingo-oophor.	Operation	1 : 100	1 : 1000	10
3. Pat. M. G.	27 Jahre	Salpingo-oophor. dupl.	konservativ	1 : 700	1 : 5500	7,9
4. Pat. M. J.	25 Jahre	Salpingo-oophor. sin.	Operation	1 : 500	1 : 2000	4
5. Pat. B. H.	47 Jahre	Salping. sinistra	konservativ	1 : 2000	1 : 30000	15
6. Pat. M. K.	28 Jahre	Salping. duplex	konservativ	1 : 10000[1])	1 : 1000	—
7. Pat. M. R.	30 Jahre	Salping. dextra	konservativ	1 : 400	1 : 2000	5

Aus den Befunden der obigen Tabelle stelle ich eine mittlere Cholinkurve her, welche praeter propter den Werten einer meiner untersuchten Patientinnen entspricht, und die sich zugleich als Resultante der maximalen und minimalen Spitzenwerte ansprechen läßt (Kurve 6).

Zu Vergleichszwecken habe ich dann den Schweiß einiger männlicher Individuen nach derselben Methode auf den Gehalt an Cholin untersucht und die bemerkenswerte Tatsache gefunden, daß er im Durchschnitt in einer Grenzverdünnung von 1 : 2000 noch schädigend auf das Froschherz zu wirken imstande war! Dies entspricht also der Grenzverdünnung, die ich im Schweiß menstruierender Frauen nachgewiesen habe.

Die vorstehend mitgeteilten Versuche führen zu einigen wesentlichen Schlußfolgerungen:

1. Cholin ist sowohl im Blut als auch im Schweiß regelmäßig nachweisbar. Nachdem das Cholin schon in sehr viel tierischen Organen und Extrakten nachgewiesen ist (ausführliche Angaben bei G u g g e n h e i m S. 65), sei nur hervorgehoben, daß es also auch ein regelmäßiger Bestandteil des Schweißes ist. Damit würden die Erfahrungen von P h. E l l i n g e r gut übereinstimmen, wonach 50 % des subkutan verabreichten Cholins in der Haut deponiert

[1]) Der hohe Cholingehalt (1 : 10 000) dieser Patientin ist insofern interessant, als sie auf den Tag der Schweißentnahme die Periode erwartete. Die Menses traten dann 10 Tage verspätet auf, wobei die Patientin nur noch 1 : 1000 Grenzverdünnung zeigte.

werden, gegen die freilich Guggenheim sich skeptisch verhält (Monographie S. 68), weil auch andere organische N-Verbindungen, ferner Ammonchlorid und Kalisalze ähnliche Platinverbindungen geben. Die höchste Konzentration im Schweiße einer Nichtmenstruierenden war ungefähr 10 mg im Liter, eine Zahl, die mit den Angaben von Sieburg und Patzschke übereinstimmt. Die individuellen Schwankungen sind aber sehr groß und bewegen sich ungefähr um das 10fache.

2. Zwischen Normalzeit und Menstruationszeit bestehen bezüglich des Cholingehalts erhebliche Differenzen, und zwar unzweifelhaft in dem Sinne, daß während der Menstruation der Schweiß cholinreicher ist.

3. Das gilt aber nur ganz allgemein. Die individuellen Schwankungen sind größer als die infolge der Menses, d. h. einzelne Frauen zeigen außerhalb der Menstruation eine höhere Cholinkonzentration in ihrem Schweiß, als andere Frauen während der Menstruation. Z. B. zeigte die Frau M. K. außerhalb der Menstruation mit dem Grenzwert 1 : 10 000 einen fünfmal höheren Wert, als die Frau Chr. H. während der Menstruation.

4. Für besonders beweisend möchte ich es endlich ansehen, daß der azetylierte Schweiß von Männern bei einer Verdünnung 1 : 2000 am Froschherz deutlich wirkte, also die gleiche, sehr hohe Grenzkonzentration zeigte, wie der Schweiß dreier menstruierender Frauen.

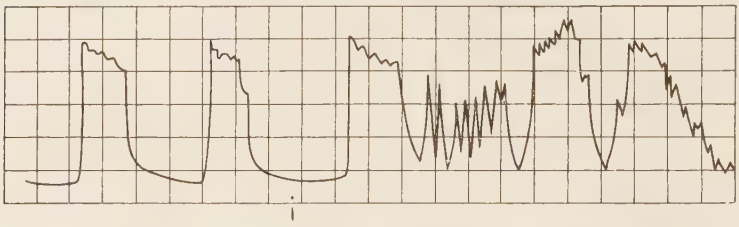
Schon aus diesen Zahlen ergibt sich, daß für die subjektiven und objektiv nachweisbaren Störungen im Befinden der Menstruierenden selbst die Menge des im Organismus zirkulierenden, bzw. im Schweiß nachweisbaren Cholins nicht allein maßgebend sein kann. Wenn man also gewissermaßen von einem Endotoxin sprechen will, so kann das, bis zu einem gewissen Grade, das bekanntlich nicht ungiftige (!) Cholin wohl sein, aber es ist nicht das allein maßgebende Toxin, sondern es kommt unbedingt ein Individualitätsfaktor dazu, d. h. wir können im Cholin einen von vielleicht mehreren Stoffen sehen, deren Anhäufung in der Menstruation, bei dazu geeigneter somatischer Konstitution, zu jenen bekannten Menstruationsbeschwerden führt (siehe später). Ich darf vielleicht noch einen Befund anführen, der mir für die Bedeutung des Cholins als Hormon wichtig zu sein scheint. Die Angaben über die Wirkung unserer Base auf den Uterus sind schwankend. Nach einzelnen Autoren wirkt sie überhaupt nur schwach kontrahierend, und selbst nur in großen Dosen. Nur Engelland und Kutscher haben am graviden Uterus tetanische Kontraktionen beobachtet. Ich habe wiederholt eine ausgesprochene Differenz zwischen der Wirkung auf den jungfräulichen und auf den graviden Meerschweinchenuterus gesehen, wie die folgenden Kurven ergeben (Kurve 7).

Der Befund erinnert an den kürzlich von E. Anderes und A. Wächter für die Hypophyse erhobenen, und darf vielleicht deswegen noch besonders bemerkt werden, weil ja das Cholin ein typisches Hormon ist. Man hat sich seit langem bemüht, unter den biogenen Aminen Ersatzmittel des Sekale,

bzw. seiner charakteristischen Basen (Ergotamin und Ergotoxin) zu finden, ich erwähne nur das aus Tyramin und Histamin kombinierte Tenosin. Die nachfolgende Kurve, die mit dem Cholin erhalten wurde, zeigt eine auffallende Ähnlichkeit mit denen, wie man sie bei Ergotamin und Ergotoxin erhält. Auffallend sind namentlich die lange Latenz, die hervorragende Anregung, nicht nur des Tonus, sondern auch des Rhythmus, und endlich die langanhaltende

Kurve 7.

Uterus gravidus.

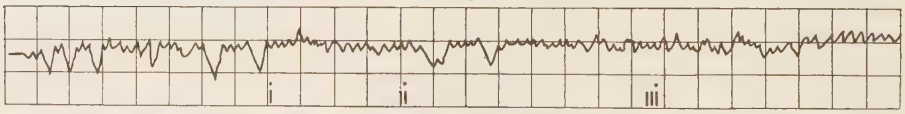


I = *0,1 ccm Acetylcholin 1:100 Millionen*

Uterus gravidus.

II = *0,1 ccm Acetylcholin 1:1 Milliarde*

Uterus non gravidus.

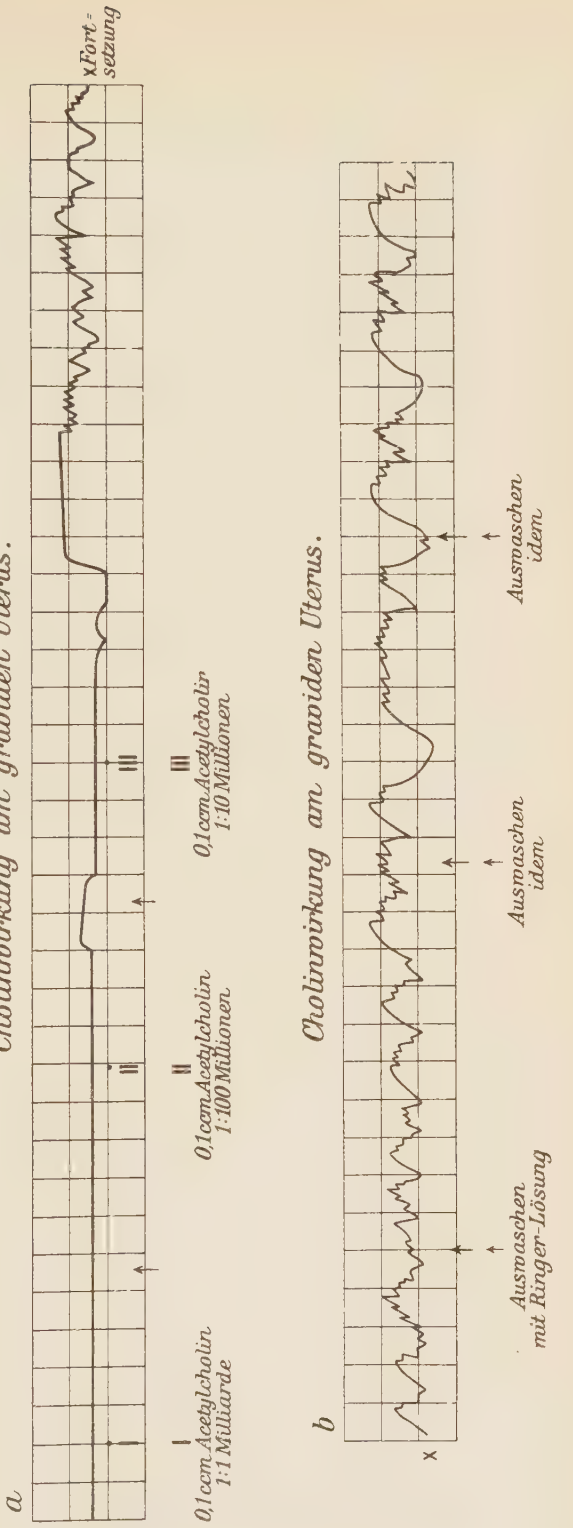


I = *0,1 ccm Acetylcholin 1:100 Millionen* II = *idem. 1:10 Millionen* III = *idem. 1:1 Million*

Wirkung, die auch verschiedensten Waschungen gegenüber standhielt. Für den Kenner der Ergotaminwirkung ist die Ähnlichkeit der Cholinwirkung frappierend (Kurve 8).

Zu der Aufstellung des Begriffs eines Menstruationsgiftes wäre man aber nie gekommen nur aus den Beobachtungen an der Menstruierenden selbst, sondern man meint ja damit selbstverständlich die Einwirkung auf die Umwelt. Wir haben im vorgehenden streng zwischen der Endowirkung unterschieden, d. h. der Wirkung auf den menstruierenden Körper selbst, und der Exowirkung, d. h. derjenigen, die von der menstruierenden Frau auf Gegenstände ihrer Umgebung

ausgeht und welche ja nach der reichlichen folkloristischen Literatur im Sinne von Schick-Groër das eigentliche Menstruationsgift darstellt. So groß also auch das Verdienst von Sieburg und Patzschke ist, daß sie auf die Steigerung der Cholinausscheidung im Schweiß während der Menses hingewiesen und damit zur Symptomatologie der Menstruation einen sehr wertvollen Beitrag geliefert haben, so ist doch damit umso weniger ein Beweis für die Existenz eines Menotoxins gegeben, als in der bisherigen, sehr reichen Cholinliteratur keinerlei beweisende Angaben für eine andere als eine parasympathische Wirkung des Cholins vorliegen. Ehe ich aber hierauf eingehe, erhebt sich die Frage nach dem Wert der Angaben, auf Grund deren die Annahme eines Menotoxins angenommen wird. Die Literatur, speziell die folkloristische, ist reich an einzelnen Fällen, deren Kontrolle natürlich überaus schwierig, fast unmöglich ist. Einzig Schick ist in der glücklichen Lage gewesen, einen Fall einwandfrei beobachten zu können. Ich habe mir vielfache Mühe gegeben, auch einen ähnlichen Fall aufzutreiben. Ich habe z. B. in Gärtnereien und Blumenläden Umfrage gehalten, habe aber



Kurve 8.

nie eine exakte Auskunft erhalten, die es ermöglicht hätte, einen dem Schick schen ähnlichen in eigene Beobachtung zu bekommen! Fast ausnahmslos gaben die Befragten an, es sei ihnen wohl bekannt, daß gewisse Frauen während der Menstruation Blumen schädigen; aber auch nicht eine einzige Frau konnte namhaft gemacht werden. Da vielfach über Schädigung von Obst und Gemüse durch Menstruierende berichtet wird, die so stark wäre, daß z. B. gutgeleitete Konservenfabriken einen Menstruationskalender ihres weiblichen Personals führen, habe ich bei dem Prokuristen einer großen elsässischen Konservenfabrik, dem späteren Beigeordneten der Stadt Straßburg, Herrn A. Kirrmann, hierüber angefragt, der selbst nicht nur eine lange Zeit hindurch eine der besteingerichteten Firmen dieser Branche geleitet hat, sondern die Einrichtungen dieser Industrie fast der ganzen Welt persönlich kennt. Seine Antwort, für die ich ihm auch an dieser Stelle bestens danken möchte, ist so charakteristisch, daß ich die wichtigsten Stellen daraus hier zur Abschrift bringe: „Für die Meinung, daß aus der Tätigkeit menstruierender Frauen ein ungünstiger Einfluß auf die Haltbarkeit der Produkte folgen könne, weiß ich nicht die geringste Angabe tatsächlicher Art zu machen. Wir hatten seinerzeit 400—500 Frauen mit Kirschenentsteinen beschäftigt. Es ist ganz ausgeschlossen, daß ein Menstruationskalender mit einiger Zuverlässigkeit hätte geführt werden können, und ganz ausgeschlossen, daß eine Manipulation durch menstruierende Frauen hätte vermieden werden können. Wenn einmal eine Dose, oder eine Partie Dosen „bombierten", so waren die Ursachen immer Dosendefekte, oder ungenügend eingehaltene Sterilisationsdauer bzw. Temperaturen. Hinweise auf den Zusammenhang mit dem Menstruationsprozeß habe ich immer als Aberglauben angesehen, um nicht zu sagen faule Ausrede."

Nach langem Suchen fand ich endlich unter den Patientinnen des hiesigen Frauenspitals eine Frau, in welcher man, nach ihren Angaben, hoffen durfte, eine Trägerin des Menotoxins gefunden zu haben. Es handelte sich um die 30jährige Frau M. R., die früher in einem bekannten hiesigen Restaurant als Saaltochter tätig war, und angibt, dadurch, daß sie während ihrer Menses einmal Wein abgefüllt habe, der Anlaß gewesen zu sein, daß 700 Liter eines vortrefflichen alten Klosterweins zugrunde gegangen seien; sie dürfe auch keine Blumen anrühren usw. Hier lag endlich ein Fall vor, bei dem es möglich war, die anamnestischen Angaben durch Erkundigung, und den Zustand durch das Experiment zu prüfen. Beide verliefen eindeutig. Der Gastwirt gab an, daß ihm allerdings, während die jetzige Frau M. R. als Saaltochter bei ihm tätig war, 200 (nicht 700!) Liter eines gewöhnlichen Krätzers zugrunde gegangen seien. Es hatte sich aber um jungen Wein gehandelt, dem vom sachverständigen Küfer von vornherein keine lange Lebensdauer prophezeit war, so daß sein Zugrundegehen also nicht durch das Dazwischenkommen einer menstruierenden Frau bedingt war. Und was die Blumen anlangt, so ergaben meine Versuche,

daß frisch geschnittene Nelken, von der Patientin $^1/_2$ Stunde gehalten, dann neben ihr Bett aufgestellt, sich tagelang tadellos hielten. (Diese Patientin M. R. ist die in der Tabelle auf S. 10 unter Nr. 7 angeführte.)

Ich will aus diesem Fall gewiß keine allzuweit gehenden Schlüsse ziehen, und habe noch weniger ein Recht, die Richtigkeit der Beobachtungen Schicks irgendwie zu bezweifeln. Immerhin aber ergibt sich aus der Gesamtheit des in diesem Abschnitt Mitgeteilten, daß den in der Literatur so reichlich vorhandenen Angaben sich doch nur ein sehr spärliches Material anfügen läßt, wenn man den Versuch macht, selbst, in ganz unvoreingenommener Weise, wissenschaftlich einwandfreies Material beizusteuern. Das ergab auch die Weiterführung dieser Versuchsgruppe. Ich schloß den weiter oben angeführten Schweißuntersuchungen der 7 Patientinnen Versuche an, wie sie von Schick mit Anemonen und Chrysanthemen vorgenommen wurden. Von diesen Versuchen an den Frauen, deren Cholingehalt ich also während der Menses genau kannte, konnte man, im Glauben an die Identität des Schickschen schädigenden Agens, mit dem Menotoxin (Cholin?) einen Aufschluß erwarten über ein allfälliges Zusammengehen von hohem Cholingehalt des Menstruationsschweißes mit schädigendem Einfluß auf Blumen. Bei allen Versuchen ohne Ausnahme war an den während 30 Minuten in der Hand gehaltenen Nelken nicht die geringste Veränderung zu sehen. Die Blumen waren noch nach 8 Tagen von gleichalten Kontrollblumen nicht zu unterscheiden. Gleich verlief der Versuch mit der oben erwähnten Patientin, welche die enorme Cholinvermehrung (Grenzverdünnung 1 : 30 000) während der Menses zeigte. Ich habe diese Blumenversuche neulich noch in ziemlich weitem Umfang ausgedehnt, zunächst, indem ich festzustellen suchte, ob denn Cholin überhaupt einen Einfluß auf das Gedeihen von Pflanzen habe. Schon die Angaben von Sieburg und Patzschke lauten nach dieser Richtung hin ziemlich negativ. Die von ihnen angegebenen Versuche an Hefe sind nicht eindeutig. Meine eigenen diesbezüglichen Versuche an Hefe ergaben nur, daß Cholin auf die Hefegärung, wenn überhaupt, so erst in Konzentrationen wirkt, die für eine Menotoxinwirkung nicht in Betracht kommen. Ich möchte daher weiter gehen, als Sieburg und Patzschke, die die Frage nach der Identität des Schickschen Giftes mit Cholin noch offen lassen. Meiner Ansicht nach kommt das Cholin hierfür gar nicht in Betracht, denn das Cholin ist ein ausgesprochen nichtflüchtiger Körper; aber selbst, wenn man ein geringes Maß von Flüchtigkeit supponiert, so kann man auch bei dieser Annahme die Behauptung nicht stützen, da Blumen sogar relativ konzentrierte Cholindosen verhältnismäßig gut vertragen. Ich habe z. B. Nelken in 2,5 % Cholinlösung 5 Tage lang stehen lassen, ohne eine stärkere Einwirkung zu sehen. Eine solche war erst erkennbar, als ich die Blumen in eine 1 ‰ige Azetylcholinlösung stellte, d. h. in eine Lösung von einer Konzentration, die gegenüber der Cholinausscheidung (nicht Azetylcholin) im Schweiß gar nicht verglichen wer-

den kann. Ich habe weiterhin den Schweiß von 3 menstruierenden Frauen und einer Nichtmenstruierenden in unazetyliertem und azetyliertem Zustand in Reagenzröhrchen gebracht und die frischen Blumen direkt hineingestellt. Zwei azetylierte Schweißproben von Männern ergänzten den Versuch. Um ein möglichst objektives Maß für diese charakteristische Wirkung des Menotoxins zu haben, wurde auf Veranlassung von Herrn Professor Labhardt eine Serie von Farbenphotographien mit Hilfe des Lumièrschen Verfahrens gemacht, für deren Herstellung ich Fräulein Bösch auch an dieser Stelle danken möchte. So wurde auch objektiv die Wirkungslosigkeit des Cholins festgestellt. Die fast unmerkliche Schädigung der Blumen (vereinzelte, millimeterbreite, schwarze Umränderung der Blütenblätter), die nach 5 Tagen so schwach war, daß man sie auf den sehr gut gelungenen Photogrammen kaum sehen kann, verdient wohl nicht als toxische Wirkung des Cholins in den Vordergrund gestellt zu werden. Die Bilder der Versuchs- und Kontrollblumen vor, während und nach dem Versuch, sind zum Verwechseln gleich.

Es sei hier hervorgehoben, daß David, L. Macht und Dorothy Lubin ein Meno- oder Menstrualtoxin in der Art nachweisen zu können glaubten, daß sie Wurzeln von Lupinus albus in eine Nährlösung brachten, die zu 1 % Blut enthielt, und das Wachstum der Wurzeln beobachteten. Dabei zeigte sich, daß normales Blut das Wurzelwachstum um 25 %, Menstrualblut aber um 50 % verminderte. Kurz vor Abschluß dieser Arbeit kommt mir durch die Freundlichkeit von Herrn Dr. Guggenheim auch die ausführliche Publikation dieser Forscher in die Hände. (Journ. of Pharmacol. 22, 4, 13.) Mehr aus Analogieschlüssen mit dem Bufagin als durch eigene Isolierungsversuche kommen sie zu dem Schluß, daß das Menotoxin mit dem Oxycholesterin in Verbindung stehe. Alle Versuche von Macht und Lubin besagen natürlich nichts für das Vorhandensein eines Menotoxins im Sinne von Schick-Groër, sie zeigen nur eine Verschiedenheit von Menstrualblut und Normalblut, was uns, wie wir aus der beistehenden Tabelle ersehen, auch die grobe chemische Analyse lehrt. Unübersichtlicher und einwandreicher konnten die Versuche zur Klärung dieser Frage wohl nicht gemacht werden.

Ich lasse hier die quantitative Analyse von Menstrualblut einer Patientin folgen, bei welcher ich während der Periode Blut aus Vagina, Uterus und Armvene entnommen habe.

Wasserstoffionenkonzentration.

Vaginalblut	7,42 ph
Uterusblut	7,63 ph

Senkungsgeschwindigkeit.

Im Uterusblut stark erhöht.

Viskosität.

Armvenenblut	1,7
Vaginalblut	1,67
Uterusblut	1,87

Eiweißbestimmung.

Armvenenblut	7,93 %
Vaginalblut	7,65 %
Uterusblut	7,65 %

Gehalt an Kalzium (in 100 ccm Blut).

Armvenenblut	10,6 mg
Vaginalblut	10,2 „
Uterusblut	10,3 „

Gehalt an Magnesium (in 100 ccm Blut).

Armvenenblut	2,5 mg
Vaginalblut	2,45 „
Uterusblut	2,45 „

Gehalt an Natrium (in 100 ccm Blut).

Armvenenblut	306 mg
Vaginalblut	289 „
Uterusblut	289 „

Gehalt an Chlor (in 100 ccm Blut).

Armvenenblut	420 mg
Vaginalblut	397 „
Uterusblut	397 „

Aus den vorstehenden Tabellen ergibt sich, daß bezüglich der Erdalkalien und Magnesium keine Differenz besteht, vielleicht eine geringe bezüglich des Kalziums zwischen Blut aus der Armvene und aus dem Genitale. Dagegen ist die Abnahme der Natrium- und Chlorionen beträchtlich genug, daß sie, zumal bei der angewandten, sehr exakten Methode von H. Müller, außerhalb der Fehlergrenzen liegt. Ähnliches ergibt auch die Eiweißbestimmung. Auch der Eiweißgehalt des Vaginal- respektive Uterusblutes ist immerhin etwas erniedrigt. Die Wasserstoffionenkonzentration, auf elektrometrischem Wege bestimmt, bewegt sich an der unteren Grenze für das Vaginalblut, zeigt aber für das Uterusblut eine deutliche Erniedrigung. Dagegen ist die Senkungsgeschwindigkeit im Uterus-Vaginalblut deutlich erhöht. Hämolyseversuche aber an den roten Blutkörperchen ergaben keine großen Differenzen, wohl aber zeigte sich mit Hilfe von Methoden, die jetzt von Fr. Rohner und Herrn Dr. Herrmann in einer Arbeit des physiologisch-chemischen Institutes ausführlicher studiert sind, daß im Menstrualblut die Lezithinresistenz, sowohl im Uterusblut, als im Armvenenblut, erhöht ist, während umgekehrt die Resistenz gegenüber hypotonischer Salzlösung deutlich vermindert ist. Ein ähnliches, entgegengesetztes Verhalten gegenüber den genannten hämolytischen Reagentien scheint, wie aus der genannten Arbeit hervorgeht, ein weitverbreitetes Phänomen zu sein (Quellungshämolyse und Adsorptionshämolyse). Jedenfalls steht auch hier wieder die genaue wissenschaftliche Untersuchung in starkem Gegensatz zu der allgemein verbreiteten folkloristischen Ansicht, die dem Menstruationsblut allerlei phantastische Wirkung zuschreibt, welche sich durch seinen Gehalt an ganz besonderen „Säftlein“ erklären soll.

Hat also sich so kein direkter Einfluß des Cholins auf die Pflanzen nachweisen lassen, so waren auch sämtliche Versuche, einen schädigenden Einfluß Menstruierender auf Pflanzen nachzuweisen, ergebnislos. Fassen wir die Resultate der vorhergehenden Versuche zusammen, so sind sie in dem Sinne negativ, daß weder das Vorhandensein eines echten Menotoxins gezeigt werden konnte, noch irgendwelche Anhaltspunkte dafür gewonnen werden konnten, daß das Cholin die Eigenschaften eines solchen hat, auch wenn es, wie ich bestätigen kann, während der Menses in relativ vermehrtem Maße im Schweiß auftritt.

Wie immer, wenn phantastische Vorstellung oder unkontrollierbare Traditionen an Stelle echter wissenschaftlicher Beobachtungen als Fundament dienen, droht es auch in diesem Falle, daß die falschen Anfänge, als ein Problem aufgefaßt, zu falscher Versuchsanordnung führen und daß die so erhaltenen Resultate das Problem mehr verdunkeln als klären. Gerade, weil es mir nicht gelungen ist, ein Monotoxin in dem jetzt gebräuchlichen Sinne nachzuweisen, möchte ich hervorheben, daß dieser negative Befund es gar nicht irgendwie ausschließt, daß die Menstruation mit starken Änderungen des Stoffwechsels einhergeht. Ein solcher ist vielleicht nicht erkennbar am Gesamtstoffwechsel, wohl aber ganz sicher am Nervensystem, an den Drüsen mit innerer Sekretion, und an der Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten.

Zusammenfassend möchte ich also hervorheben, daß es uns nicht gelungen ist, einen Fall ähnlich dem von S c h i c k beschriebenen zur Beobachtung zu bekommen; was die Tradition berichtet, ist sicher zum größten Teil Irrtum und Wahn. Im allgemeinen gewerblichen Leben spielt das Menotoxin jedenfalls kaum eine Rolle. Die von S i e b u r g und P a t z s c h k e gefundene Cholinvermehrung im Schweiß Menstruierender konnte bestätigt werden, aber sowohl die quantitativen Verhältnisse der Cholinausscheidung, als auch die Eigenschaften des Cholins lassen es als ausgeschlossen erscheinen, im Cholin „das" Menstruationsgift zu sehen. Die Hoffnung, die man nach der Arbeit von S i e b u r g und P a t z s c h k e hegen durfte, ein Menstruationstoxin als chemisches Individuum packen und damit die Annahme seiner Existenz auf eine exakte Basis stellen zu können, hat sich als trügerisch erwiesen. Dagegen besteht während der Menses eine Änderung des biochemischen Verhaltens der menstruierenden Frau, die auch analytisch nachweisbar ist. Es erscheint einstweilen richtiger, diesen Zustand zu beschreiben, als ihn durch die Annahme eines hypothetischen Toxins „erklären" zu wollen. Es gibt eben Toxikosen, die nicht durch Intervention eines Giftes, sondern z. B. durch Änderung von Gleichgewichten, d. h. Versagen von Regulationen, entstehen.

In diesem Sinne möchte ich auch annehmen, daß die Änderungen, die im Stoffwechsel während der Menstruation vor sich gehen, nur einen quantitativen Charakter tragen; der Schweiß ist ein Sekret, dessen Zusammensetzung, wie die Analysen der Literatur zeigen und wie ich auch in meinen eigenen Ver-

suchen bestätigen konnte, außerordentlich variiert, d. h. die jeweils vorkommende Menge sowohl der einzelnen Ionen wie auch der anderen wirksamen Stoffe, wie Kreatin, Cholin, Cholesterin sind je nach den äußeren Bedingungen außerordentlich verschieden. Alle diese einzelnen Stoffe haben aber, wie wir jetzt wissen, eine spezifische Wirkung, teils synergistischer, teils antagonistischer Art; auch der Schweiß stellt also ein organisches Gefüge dar, bei dem die einzelnen Stoffe miteinander äquilibriert sind. Die Zusammensetzung des Schweißes wechselt von Person zu Person, sie wechselt aber auch je nach Menge und Art der Hauttätigkeit. Dieselbe Variabilität, die wir oben für das Cholin festgestellt haben und vermöge der feinen Methodik für den Nachweis dieses Körpers auch bei minimalen Konzentrationen zeigen konnten, gilt selbstverständlich auch für die anderen Stoffe. Da wir nun aber wissen, daß das synergistisch-antagonistische Verhältnis der oben genannten Stoffe für ihre physiologische Wirkung maßgebend ist (man denke z. B. an die Bedeutung des Verhältnisses K : Ca) für Funktion und Wirkung, so ist es durchaus naheliegend anzunehmen, daß einfach eine quantitative Verschiebung der zahlreichen Stoffe, wie sie im Schweiß vorkommen, die Ursache ist für alle Besonderheiten, die man in der einen oder anderen Weise für den Schweiß der Menstruierenden festgestellt hat.

Vielleicht darf auch noch ein Vergleich aus der Kolloidik herangezogen werden: Man hat lange von „kolloiden Körpern" gesprochen, bis man erkannte, daß es solche nicht eigentlich gebe, sondern nur einen „kolloiden Zustand". Bezüglich der Menses den umgekehrten Weg zu gehen und nunmehr ein Menstruationsgift als das Charakteristikum anzunehmen, dazu liegt einstweilen noch keine Veranlassung vor: Im Gegenteil, die physiologisch-chemische Forschung hat in den letzten Jahren reichliches Material dafür beigebracht, daß die quantitativen Beziehungen der Ionen, der Lipoide usw. zueinander von maßgebender Bedeutung sind, und wir gelangen damit zu der Schlußfolgerung, daß während der Menstruation nicht Variationen im Aufbau, sondern Verschiebungen im gegenseitigen Mengenverhältnis die Änderungen in der Funktion der Organe bewirken.

Literatur.

Anderes, E. und Wächter, A., Über eine Verschiedenheit in der Wirkungsweise von Hypophysenextrakten bei graviden und nichtgraviden Tieren. Arch. f. Gynäkol. 1923, 118, S. 383. — Ellinger, Ph., Über die Verteilung injizierten Cholins im Tierkörper. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 2336. — Engelland, R. und Kutscher, F., Über einige physiologisch wichtige Substanzen. Zeitschr. f. Biol. 1912, Bd. 57, S. 527 bis 533. — Frank, M., Menotoxine in der Frauenmilch. Monatsschr. f. Kinderheilk. 1921, Bd. 21, S. 474. — Guggenheim, M., Die biogenen Amine. 2. Aufl. — Havelock, Ellis, Geschlechtstrieb und Schamgefühl, Würzburg 1901, 2. Aufl. — Hunt, Reid, A physiological test for choline and some of its applications. Journ. of pharm. and exp. therap. 1915, Bd. 7, S. 301—337. — Hüssy, P. und Uhlmann, Die biologische Wirksamkeit des Serums von normalen Schwangeren und von Schwangerschaftstoxikosen.

— Macht, David L. und Lubin, Dorothy, A phyto-pharmacolog. stydy of a menotoxin or menstrual toxin. Proc. of the Soc. for exp. biol. and med. 1923, Bd. 20, S. 265. — Ploß-Bartels, Das Weib, Leipzig 1913, 10. Aufl. — Sänger, H., Gibt es ein Menstruationsgift? Zentralbl. f. Gynäkol. 1921, Nr. 45, S. 819. — Schick, B., Das Menstruationsgift. Wiener med. Wochenschr. 1920, Bd. 33, Nr. 19. — Sieburg, E. und Patzschke, W., Menstruation und Cholinstoffwechsel. Zeitschr. f. experim. Med. 1923, Bd. 36, Heft 4—6, S. 324.